临床研究

辅助生殖技术中影响出生婴儿性别比的相关因素分析

张力佳[1,2],全 松[1]

[1]南方医科大学南方医院妇产科生殖医学中心,广东 广州 510515;[2]广东省妇幼保健院生殖医学中心,广东 广州 510510

摘要:目的 探讨辅助生殖技术(ART)中影响出生婴儿性别比的相关因素。**方法** 收集2008年1月~2014年3月于我院接受ART治疗并成功分娩的4348个周期的患者的临床资料,包括男女双方年龄、不孕原因、授精方式、移植胚胎期别、移植胚胎类型、分娩类型(单胎、双胎分娩)、既往ART流产次数、ART分娩次数和分娩的5607名新生儿的性别,分析不同因素对于分娩新生儿性别的影响。**结果** 共有3019名男婴和2588名女婴出生,性别比为116∶100;单胎分娩的3087名新生儿出生性别比为117∶100;双胎分娩的2520名新生儿性别比为116:100;经ART治疗一胎分娩5542名新生儿出生性别比为117∶100;二胎分娩新生儿65名,出生性别比为117∶100。在单胎妊娠活产婴儿中,若女方或男方高龄,出生男婴比例较对照组(年龄<35岁)显著增高(分别为58.4% *vs* 52.8%,P=0.012;56.4% *vs* 52.3%;P=0.026),同时观察到ICSI组出生男婴比例较IVF组明显较低(45.7% *vs* 55.6%,P<0.001),其它因素则对出生婴儿性别比无显著影响;在双胎妊娠活产新生儿组中,上述不同因素对出生新生儿性别比均无显著性差异。ART治疗后生育一胎新生儿中,女方高龄组出生男婴比例显著高于对照组(57.4% *vs* 53.0%, P=0.009),并可知ICSI组中出生男婴比例显著低于IVF组(48.6% *vs* 55.4%, P=0.001);而ART治疗后生育二胎新生儿中,不同因素各组间出生婴儿性别比均无显著性差异。单因素Logistic回归分析提示,女方年龄(OR:0.836,95% CI 0.731~0.955,P<0.05)、授精方式(OR:1.151,95% CI 1.027~1.289,P<0.05)对出生婴儿性别比产生的影响有统计学意义,其它因素对出生婴儿性别比则无显著影响。进一步行多因素Logistic回归分析提示,无独立的预测因素。**结论** 经ART治疗后高龄女性生育男性婴儿比例更高,在单胎活产婴儿中男方高龄与出生男婴比例增加相关,而ICSI授精方式较IVF女性婴儿比例更高。

关键词:不孕症;辅助生殖技术;体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植;性别比

Factors affecting live birth sex ratio in assisted reproductive technology procedures

ZHANG Lijia[1,2], *QUAN Song*[1]

[1]*Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;* [2]*Center for Reproductive Medicine, Guangdong Women's and Children's Hospital, Guangzhou 510010, China*

Abstract: Objectives To study the factors that affect the sex ratio of live births in procedures of assisted reproductive technology (ART). **Methods** The clinical data were collected from 4348 IVF-ET/freeze-thawed embryo transfer cycles that led to the birth of 5606 babies of known gender between 2008 and 2014. We assessed the impact of maternal age, paternal age, insemination method, the type of embryo transferred, stage of embryo transferred, single and twin births, previous abortion following ART, and cause of infertility on the sex ratio of the live births. **Results** The total cohort included 3019 male and 2588 female babies, with a general sex ratio of 116:100. The sex ratio was 117:100 among singleton deliveries and 116:100 among twin deliveries. The sex ratio was 117:100 among the first births with ART treatment and 117:100 among the second births. For singleton deliveries, an advanced maternal age or paternal age was significantly correlated with an elevated sex ratio of births (58.4% *vs* 52.8%, P=0.012; 56.4% *vs* 52.3%, P=0.026), while ICSI was significantly correlated with a decreased sex ratio of births (45.7% *vs* 55.6%, P<0.001); for twin deliveries, none of the these factors was significantly correlated with the sex ratio of birth. For the first baby born after ART treatment, an advanced maternal age was significantly related to an increased sex ratio of births (57.4% *vs* 53.0%, P=0.009), while ICSI was significantly related to a decreased sex ratio of births (48.6% *vs* 55.4%, P=0.001); for the second baby born with ART treatment, none of these factors was significantly correlated with the sex ratio of birth. Univariate logistic regression analysis showed that the maternal age (OR:0.836, 95% CI 0.731-0.955, P<0.05) and insemination method (OR:1.151, 95% CI 1.027-1.289, P<0.05) were significantly related to the sex ratio of birth, but in multivariable logistic regression analysis, after controlling for compounding factors, none of these factors was identified as independent predictive factors for sex ratio of births. **Conclusions** An advanced maternal age is related to a higher live birth sex ratio, while ICSI is related to a decreased percentage of male babies. For singleton deliveries, an advanced paternal age is related to a higher sex ratio of births.

Key words: infertility; assisted reproductive technology; *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer; sex ratio

收稿日期:2015-04-22

基金项目:广东省科技计划项目(2013B0022000017)

作者简介:张力佳,在读博士研究生,E-mail: jiajia_zhuhai@163.com

通信作者:全 松,教授,主任医师,博士生导师,电话:020-61641909,E-mail: quansong@smu.edu.cn

出生性别比(SRB)是出生时全部活产的男婴总数与女婴总数的比值,通常是用每100名出生女婴数相对应的出生男婴数表示[1]。传统的自然妊娠生育模式下男女婴儿的出生比例为106~110.2∶100[2]。性别比的平衡是一个社会伦理的问题,若出现男女性别比的失衡,会

给社会经济发展、婚姻、就业等带来一系列不稳定因素。辅助生殖技术(ART)是治疗不孕症的有效方法。随着ART应用的推广,通过ART助孕治疗出生人口比例也随之增加。ART技术是否会改变出生婴儿性别比?如何防止ART技术对出生性别比的影响?值得生殖医学和社会学工作者的关注。既往研究显示,影响ART中出生婴儿性别比的因素主要有授精方式、胚胎移植期别、移植胚胎类型等[3-4]。本研究通过回顾性分析我院妇产科生殖中心通过体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)以及冷冻胚胎移植(FET)治疗的4348个周期的患者临床资料,及其分娩的5607名健康新生儿的性别,探讨ART过程中影响出生婴儿性别的相关因素,为控制ART合理的出生性别比提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究纳入了2008年1月~2014年3月于南方医科大学南方医院妇产科生殖中心接受IVF/ICSI-ET以及FET治疗并顺利分娩健康新生儿的患者资料。所有患者行胚胎移植(卵裂期或囊胚期)14 d后检验血β-hCG,移植后30 d行阴道B超检查,检测到宫内孕囊、卵黄囊及心管搏动者为临床妊娠,常规给予黄体支持[5],直至妊娠2~3个月,后定期高危产科产检,以后按时电话随访并记录患者孕期情况及产科结局。纳入获得成功分娩健康新生儿的患者的临床资料及其分娩的新生儿的性别,并排除死胎、胎儿畸形者,诊断为宫内外同时妊娠者,行IVF+ICSI授精者的临床资料。

1.2 观察指标

新生儿性别、患者双方年龄(岁)、授精方式(IVF或ICSI)、移植胚胎阶段(卵裂期或囊胚期)、移植胚胎类型(新鲜胚胎或冷冻胚胎)、分娩类型(单胎或双胎分娩)、既往ART治疗流产次数、经ART治疗后一/二胎分娩(一胎或二胎)、男女双方不孕原因(原发性或继发性)。患者年龄≥35岁定义为高龄。囊胚期胚胎定义为移植第5~6天或更成熟的胚胎,卵裂期胚胎定义为移植第2~4天的胚胎[6]。

1.3 统计学方法

采用SPSS18.0统计软件包,两样本率χ^2检验、单因素Logistic回归和多因素Logistic回归分析(全变量模型Enter),多因素Logistic回归分析纳入单因素Logistic分析中P<0.1的变量,P<0.05认为有统计学意义。

2 结果

2.1 ART分娩新生儿的性别比

本研究共5607名新生儿中,男3019名,女2588名,性别比为116:100。单胎分娩共3087名新生儿中,男1667名,女1420名,性别比为117:100;双胎分娩共2520名新生儿中,男1352名,女1168名,性别比为116:100。经ART治疗后一胎分娩新生儿5542名,其中男2984名,女2558名,性别比为117:100;ART后二胎分娩新生儿65名,其中男35名,女30名,性别比为117:100。

2.2 影响ART中新生儿性别比的相关因素分析

女方高龄组出生男婴比例为57.4%,对照组为53.0%,女方高龄组出生男婴比例显著高于对照组(P<0.05)。ICSI授精组出生男婴比例为48.6%,IVF授精组为55.4%,ICSI授精组的出生男婴比例显著低于IVF组(P<0.05)。其它因素则对性别比无显著影响(表1)。

2.3 影响ART中单胎和双胎妊娠新生儿性别比的因素分析

单胎妊娠分娩新生儿组中,女方高龄组出生男婴比例为58.4%,而对照组为52.8%,女方高龄组出生男婴比例显著增高(P<0.05)。男方年龄≥35岁出生男婴比例为56.4%,对照组为52.3%,两组比较,男方高龄时出生男婴比例升高(P<0.05)。此外,ICSI授精组较IVF授精组出生男婴比例降低,差异有显著性(45.7% *vs* 55.6%,P<0.05)。其它因素则对性别比无显著影响(表2)。

双胎妊娠分娩新生儿组中,各组新生儿性别比均没有显著差异(P>0.05,表3)。

2.4 影响经ART治疗后一胎分娩和二胎分娩新生儿性别比的因素分析

一胎分娩的新生儿中,女方高龄组较对照组出生男婴比例高,差异有统计学意义(57.4% *vs* 53.0%,P<0.05)。ICSI授精组较IVF组出生男婴比例低(48.6% *vs* 55.4%,P<0.05)。其它因素则对性别比无显著影响(表4)。

二胎分娩的新生儿中,ICSI授精组出生男婴比例为50.0%,IVF授精组出生男婴比例为60.0%,ICSI组较IVF组出生男婴比例显著降低(P<0.05,表5)。

2.5 单因素和多因素Logistic回归分析对各影响因素进行分析

单因素Logistic回归分析,女方年龄和授精方式这两个因素对ART新生儿性别比有显著影响。两者对新生儿性别影响的OR值分别为0.836(95% CI 0.731~0.955,P<0.05)和1.151(95% CI 1.027~1.289,P<0.05),其他因素纳入分析,均无统计学意义。再将单因素Logistic回归分析中P<0.1的变量纳入多因素Logistic回归分析,可以看出,各变量均无统计学差异(表6)。

3 讨论

出生人口性别比的平衡对于维持社会稳定、促进经济发展具有重要意义,严重的性别失衡将引发一系列社会问题。既往文献报道,美国新生儿的性别比是104.9:

表1 ART中影响新生儿性别比的相关因素

Tab.1 Factors related to SRB with ART treatment

Variables	Fetal sex, *n* (%)		SRB	χ^2	*P*
	Male	Female			
Maternal age				6.971	0.008
<35	2392 (53.0)	2123 (47.0)	113∶100		
⩾35	627 (57.4)	465 (42.6)	135∶100		
Paternal age				2.913	0.088
<35	1779 (52.9)	1583 (47.1)	112∶100		
⩾35	1240 (55.2)	1005 (44.8)	123∶100		
Insemination				12.152	<0.001
IVF	1416 (55.4)	1141 (44.6)	124∶100		
ICSI	426 (48.6)	451 (51.4)	94∶100		
Type of embryo				0.088	0.767
Fresh	1943 (53.7)	1676 (46.3)	116∶100		
Thawed	1075 (54.1)	912 (45.9)	118∶100		
Stage of embryo at the time of transfer				0.002	0.965
Cleavage-stage ET	2904 (53.8)	2490 (46.2)	117∶100		
Blastocyst ET	115 (54.0)	98 (46.0)	117∶100		
Number of infants delivered				0.068	0.794
Singleton pregnancy	1667 (54.0)	1420 (46.0)	117∶100		
Twin pregnancy	1352 (53.7)	1168 (46.3)	116∶100		
Previous ART abortion				3.459	0.063
No	2883 (53.9)	2467 (46.1)	117∶100		
Once	126 (53.6)	109 (46.4)	116∶100		
Twice	10 (45.5)	12 (54.5)	116∶100		
ART delivery				1.000	0.551
Once	2984 (53.8)	2558 (46.2)	117∶100		
Twice	35 (53.8)	30 (46.2)	117∶100		
Male cause of infertility				3.316	0.069
Primary	1651 (52.8)	1478 (47.2)	112∶100		
Secondary	1368 (55.2)	1110 (44.8)	123∶100		
Female cause of infertility				3.579	0.059
Primary	1620 (52.7)	1454 (47.3)	111∶100		
Secondary	1399 (55.2)	1134 (44.8)	123∶100		

100[7]，澳大利亚出生人口性别比为106∶100[4]。近30年来，我国出生性别比偏高，且持续升高，城乡、地区间差异明显[8]。根据第6次全国人口普查数据，2010年我国出生人口男女性别比为118.1∶100[9]。由于卫生环境、社会心理等因素的综合作用，不孕不育的发病率逐年攀升。随着ART发展应用的增多，通过ART治疗出生的新生儿数逐年增加。在部分欧美国家，ART出生人口占总人口的比例达到5%[10]。近10年我国18个中心总出生性别比为107∶100[3]。有单中心研究[2]报道ART后出生婴儿性别比为115∶100。本研究中出生性别比为116∶100，与当前人口出生性别比相似，但均高于自然妊娠出生人口性别比。ART助孕过程有别于自然妊娠过程。ART中授精过程在体外进行，IVF中精子通过竞争而授精，该过程接近自然妊娠，而ICSI则是避开自然受精过程，直接将精子显微注射入卵细胞质。ART中除授精过程在体外，早期胚胎发育过程也在体外进行，而在发育早期，男性胚胎较女性胚胎在体外培养基中发育速率更快[11]，在挑选移植胚胎时，通常选择发育良好、形态符合移植标准的胚胎进行移植，而这可能会对出生性别比有影响。此外在ART中可通过胚胎植入前遗传诊断（PGD）、胚胎植入前遗传筛查（PGS）选择胚胎，提高妊娠率和阻断遗传病的发生，但不排除该技术滥用于性别选择，导致医源性所致性别比失衡。ART中新生儿性别比与自然妊娠新生儿性别比接近，也有文献结果与此相悖[2, 12]。由于本生殖中心尚未开展PGS、PGD技术，故可排除医源性因素导致的性别比的偏倚。

Dean等[4]的研究结果表明，澳大利亚和新西兰行IVF/ICSI-ET的患者中，女方年龄较年轻者，出生男婴比例更高。Bahadur等[13]的研究在英国人口中也得出相似的结论。这可能与年龄大的女性有更高的应激水平有关，男性胎儿耐受应激的能力较女性胎儿差，故可能会有相对多的男性胎儿自然流产，而出生相对多的女性

表2 ART治疗中影响单胎妊娠新生儿性别比的相关因素

Tab.2 Factors related to sex ratio of singleton birth with ART treatment

Variables	Fetal sex, *n* (%)		SRB	χ^2	*P*
	Male	Female			
Maternal age				6.248	0.012
<35	1290 (52.8)	1151 (47.2)	112:100		
≥35	377 (58.4)	269 (41.6)	140:100		
Paternal age				4.944	0.026
<35	946 (52.3)	862 (47.7)	110:100		
≥35	721 (56.4)	558 (43.6)	129:100		
Insemination				13.883	<0.001
IVF	736 (55.6)	587 (44.4)	125:100		
ICSI	217 (45.7)	258 (54.3)	84:100		
Type of embryo				1.248	0.264
Fresh	1005 (53.2)	884 (46.8)	114:100		
Thawed	662 (55.3)	536 (44.7)	124:100		
Stage of embryo at the time of transfer				0.227	0.634
Cleavage-stage ET	1598 (53.9)	1366 (46.1)	117:100		
Blastocyst ET	69 (56.1)	54 (43.9)	128:100		
Previous ART abortion				1.176	0.555
No	1597 (54.2)	1351 (45.8)	118:100		
Once	65 (51.2)	62 (48.8)	105:100		
Twice	5 (41.7)	7 (58.3)	71:100		
ART delivery				0.106	0.745
Once	1648 (54.0)	1402 (46.0)	118:100		
Twice	19 (51.4)	18 (48.6)	106:100		
Male cause of infertility				1.545	0.214
Primary	922 (53.0)	817 (47.0)	113:100		
Secondary	745 (55.3)	603 (44.7)	124:100		
Female cause of infertility				1.955	0.162
Primary	902 (52.9)	804 (47.1)	112:100		
Secondary	765 (55.4)	616 (44.6)	124:100		

后代[14-15]。本研究结果显示，女方高龄组出生性别比为135∶100，对照组为113∶100（*P*<0.05）。在单胎分娩新生儿中，男方高龄组中，出生性别比为129∶100，对照组为110∶100（*P*<0.05），女方高龄组中，出生性别比为140∶100，对照组为112∶100（*P*<0.05）。单因素回归分析提示，女方年龄与出生婴儿性别比正相关（*P*<0.05），男方年龄则不具有相关性。此与文献报道不一致。女方年龄与出生性别比之间的关系，可能与许多社会因素，如人口种族差异、社会文化、女性社会地位、受教育程度、国家计生政策等有关，需进一步研究。与之相对的是，男方年龄与出生新生儿性别比的关系研究却未见报道。

有研究发现ICSI技术更倾向于出生女婴[4, 11,16-19]。Luke等[20]通过分析囊胚移植的患者资料发现，ICSI授精较IVF授精出生男婴比例降低10%。在Bu等[3]的研究中，仅在卵裂期胚胎移植中发现ICSI授精较IVF授精出生男婴比例下降，囊胚移植中两者无明显差异。ICSI授精出生性别比降低的可能机制是，ICSI授精常用于治疗男方因素不育，因患者精液质量差或形态缺陷而选择人工挑选精子再行ICSI授精[19]，Y染色体异常是导致男性不育的原因之一[21]，不育男性携带Y染色体的精子会有形态学的改变，且数量相对正常精液减少[22]，故采用该技术选择精子时会导致选择偏倚[22-23]，造成医源性的ICSI助孕治疗后男性新生儿比例下降[20]。ICSI技术增加女婴出生比例有利于男性不育患者的优生优育。我们的研究中，ICSI后出生性别比较IVF后显著下降（分别为94∶100和124∶100，*P*<0.001），单因素Logistic回归分析，ICSI会降低出生婴儿性别比（OR：1.151，95% CI 1.027~1.289，*P*<0.05），调整混杂因素采用多因素

表3 ART治疗中影响双胎妊娠新生儿性别比的相关因素

Tab.3 Factors related to sex ratio of twins with ART treatment

Variables	Fetal sex, *n* (%)		SRB	χ^2	*P*
	Male	Female			
Maternal age				1.258	0.262
<35	1102 (53.1)	972 (46.9)	113∶100		
≥35	250 (56.1)	196 (43.9)	128∶100		
Paternal age				0.004	0.952
<35	833 (53.6)	721 (46.4)	116∶100		
≥35	519 (53.7)	447 (46.3)	116∶100		
Insemination				1.186	0.276
IVF	680 (55.1)	554 (44.9)	123∶100		
ICSI	209 (52.0)	193 (48.0)	108∶100		
Type of embryo				0.718	0.397
Fresh	938 (54.2)	792 (45.8)	118∶100		
Thawed	414 (52.4)	376 (47.6)	110∶100		
Stage of embryo at the time of transfer				0.242	0.623
Cleavage-stage ET	1306 (53.7)	1124 (46.3)	116∶100		
Blastocyst ET	46 (51.1)	44 (48.9)	105∶100		
Previous ART abortion				0.414	0.813
No	1286 (53.5)	1116 (46.5)	115∶100		
Once	61 (56.5)	47 (43.5)	130∶100		
Twice	5 (50.0)	5 (50.0)	100∶100		
ART delivery				0.139	
Once	1336 (53.6)	1156 (46.4)	116∶100		0.709
Twice	16 (57.1)	12 (42.9)	133∶100		
Male cause of infertility				1.809	0.179
Primary	729 (52.4)	661 (47.6)	110∶100		
Secondary	623 (55.1)	507 (44.9)	123∶100		
Female cause of infertility				1.634	0.201
Primary	718 (52.5)	650 (47.5)	110∶100		
Secondary	634 (55.0)	518 (45.0)	122∶100		

Logistic回归分析发现，授精方式与出生性别比不具有相关性。此与既往的研究结果一致。部分研究[4, 11]发现，IVF授精后较自然妊娠出生男婴比例较高。王丽等人[14]的研究中，IVF授精后性别比为128∶100。本研究单胎和双胎妊娠组中IVF授精后出生性别比分别为125∶100和123∶100，与之前的结论相似。分析原因可能与以下几点有关：本研究中纳入行IVF授精的病例中精液处理均采用密度梯度法，该方法可能会增加携带Y染色体的精子数量[24-26]；在卵泡形成的特定时期，如果卵泡液中睾酮水平升高，可能改变透明带的分子组成，使其更易被携带Y染色体的精子授精[27]；目前商业化的培养基中均加入了10%人血白蛋白（human serum albumin, HAS），这种成分可以在一定程度上选择性分离X和Y染色体[14]，故经该培养基处理后的精液IVF授精男性后代比例增高可能与此有关。上述因素综合作用导致IVF授精后出生男婴比例较自然妊娠升高，今后应采取相关措施，控制性别比，防止性别比失衡。

国内外大多文献报道囊胚移植会增加男婴出生比例[3-4, 11, 28-29]。部分文献报道囊胚移植较卵裂期胚胎移植男婴出生比例升高4~6%[4, 11]。有META分析[28-29]得出一致结论。分析可能的机制是[11]，控制葡萄糖摄取和代谢以及抗氧化物的基因均定位于X染色体，女性胚胎需要摄取更多的葡萄糖并分解更多的氧自由基，因此在体外培养环境中发育速率相对较慢，不同实验室挑选移植胚胎、行囊胚培养和冷冻的标准有差异，造成出生性别比的差异。但也有学者的研究[30-32]未观察到体外培养环境下不同性别胚胎早期发育速率有差异，认为囊胚移植不会造成出生男婴比例增加。我们的研究结果显示，在单胎和双胎妊娠分娩组中，囊胚移植组较卵裂期胚胎移植出生男婴比例增加（分别是56.1%和53.9%），但不具有统计学意义。这可能与抽样方法、样本量大小有关。囊胚移植与出生婴儿性别之间的相关性尚不明确，尚需大样本多中心的临床研究证实。

Bu等[3]的研究发现移植冷冻胚胎较新鲜胚胎后男婴出生比例升高，多因素回归分析，未发现冷冻胚胎移植与性别比的相关性。而部分研究[33-34]则认为冷冻胚胎

表4 影响ART治疗后一胎新生儿性别比的相关因素

Tab.4 Factors related to sex ratio of first ART offspring

Variables	Fetal sex, *n* (%) Male	Female	SRB	χ^2	*P*
Maternal age				6.845	0.009
<35	2369 (53.0)	2102 (47.0)	113∶100		
⩾35	615 (57.4)	456 (42.6)	135∶100		
Paternal age				3.203	0.074
<35	1761 (52.9)	1570 (47.1)	112∶100		
⩾35	1223 (55.3)	988 (44.7)	124∶100		
Insemination				12.096	0.001
IVF	1413 (55.4)	1139 (44.6)	124∶100		
ICSI	424 (48.6)	449 (51.4)	94∶100		
Type of embryo				0.106	0.745
Fresh	1938 (53.7)	1672 (46.3)	116∶100		
Thawed	1046 (54.1)	886 (45.9)	118∶100		
Stage of embryo at the time of transfer				0.014	0.905
Cleavage-stage ET	2869 (53.8)	2461 (46.2)	117∶100		
Blastocyst ET	115 (54.2)	97 (45.8)	119∶100		
Number of infants delivered				0.628	0.754
Singleton pregnancy	1648 (54.0)	1402 (46.0)	118∶100		
Twin pregnancy	1336 (53.6)	1156 (46.4)	116∶100		
Previous ART abortion				0.098	0.730
No	2851 (53.9)	2440 (46.1)	117∶100		
Once	123 (53.7)	106 (46.3)	116∶100		
Twice	10 (45.5)	12 (54.5)	83∶100		
Male cause of infertility				2.924	0.087
Primary	1629 (52.8)	1455 (47.2)	112∶100		
Secondary	1355 (55.1)	1103 (44.9)	123∶100		
Female cause of infertility				3.101	0.078
Primary	1600 (52.8)	1432 (47.2)	112∶100		
Secondary	1384 (55.1)	1126 (44.9)	123∶100		

移植与出生女性新生儿比例增高相关,分析原因可能与挑选移植和冷冻胚胎的标准有关[33],该中心选择形态、发育好的胚胎作为新鲜移植的标准,而冷冻发育相对较差的胚胎或囊胚。我们的研究结果显示,冷冻胚胎移植较新鲜胚胎移植出生男婴比例稍增高(分别是54.0%和53.8%,P>0.05),单因素Logistic回归分析移植胚胎类型与出生婴儿性别比无相关性。下一步可排除移植胚胎期别、实验室冷冻胚胎标准等混杂因素进行探讨。

随着我国生育政策的调整,单独夫妇可以生育二孩,不少夫妇具有辅助生殖技术助孕治疗的指征,增加了继发性不孕患者的比例。既往研究报道[4, 20],不孕原因与出生婴儿性别比之间不具有相关性。本研究中继发性不孕患者中,出生男婴比例高于女婴(分别是男方因素55.2%和52.8%;女方因素55.2%和52.7%),但不具有统计学意义。在我国很多人存在重男轻女的观念,在农村地区尤为严重,若第一胎为女孩,则政策批准生第二胎。妊娠期间如果确定胎儿为女性,就可能行性别选择性流产。试管婴儿属于珍贵儿,患者行性别选择性流产可能性较小,但仍不能排除其导致出生婴儿的性别偏倚。这在西方国家很少出现,国外文献鲜有报道。本研究资料表明,ART患者中既往有无人工流产及人工流产次数,与新生儿性别比不具有相关性,ART后生育一胎和二胎中新生儿性别比无差异,提示ART中性别原因选择性堕胎不是影响ART新生儿性别比的因素。

综上所述,影响ART中出生婴儿性别比的因素主要包括男女方年龄、授精方式,但多因素回归分析并未发现与出生婴儿性别比相关的独立预测因素。目前在胚胎选择标准、实验室以及临床促排方案等其它方面的因素与新生儿性别比的关系尚未见报道,进一步的研究将有助于更新现有的认识。而大规模、多中心的随机对照试验,将为揭示这一关系提供更为确切的证据。

参考文献:

[1] 崔祥芬,戴力辉,苗 苗,等.基于医疗机构出生登记的出生性别比实证

表5 影响ART治疗后二胎分娩新生儿性别比的相关因素

Tab.5 Factors related to sex ratio of second ART offspring

Variables	Fetal sex, *n* (%)		SRB	χ^2	*P*
	Male	Female			
Maternal age				0.136	0.713
<35	23 (52.3)	21 (47.7)	110∶100		
⩾35	12 (57.1)	9 (42.9)	133∶100		
Paternal age				0.424	0.515
<35	18 (58.1)	13 (41.9)	138∶100		
⩾35	17 (50.0)	17 (50.0)	100∶100		
Insemination				0.090	0.764
IVF	3 (60.0)	2 (40.0)	150∶100		
ICSI	2 (50.0)	2 (50.0)	100∶100		
Type of embryo				0.012	0.912
Fresh	5 (55.6)	4 (44.4)	125∶100		
Thawed	30 (53.6)	26 (46.4)	115∶100		
Stage of embryo at the time of transfer				1.185	0.276
Cleavage-stage ET	35 (54.7)	29 (45.3)	121∶100		
Blastocyst ET	0 (0.0)	1 (100.0)	-		
Number of infants delivered				0.039	0.643
Singleton pregnancy	19 (51.4)	18 (48.6)	106∶100		
Twin pregnancy	16 (57.1)	12 (42.9)	133∶100		
Previous ART abortion				0.215	0.843
No	32 (54.2)	27 (45.8)	119∶100		
Once	3 (50.0)	3 (50.0)	100∶100		
Male cause of infertility				1.446	0.229
Primary	22 (48.9)	23 (51.1)	96∶100		
Secondary	13 (65.0)	7 (35.0)	186∶100		
Female cause of infertility				1.852	0.174
Primary	20 (47.6)	22 (52.4)	91∶100		
Secondary	15 (65.2)	8 (34.8)	188∶100		

研究[J]. 中国社会医学杂志, 2014, 21(3): 206-8.

[2] 马海兰, 罗克莉, 龚 斐, 等. 辅助生殖技术助孕出生婴儿性别比例的初步调查[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(3): 203-4.

[3] Bu Z, Chen ZJ, Huang G, et al. Live birth sex ratio after *in vitro* fertilization and embryo transfer in China-an analysis of 121, 247 babies from 18 centers[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113522.

[4] Dean JH, Chapman MG, Sullivan EA. The effect on human sex ratio at birth by assisted reproductive technology (ART) procedures--an assessment of babies born following single embryo transfers, Australia and New Zealand, 2002-2006[J]. BJOG, 2010, 117(13): 1628-34.

[5] Bjuresten K, Landgren BM, Hovatta O, et al. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer [J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 534-7.

[6] 冯贵雪, 张 波, 周 红, 等. 冻融周期行单囊胚移植的可行性探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(12): 943-5.

[7] Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, et al. Births: final data for 2013[J]. Natl Vital Stat Rep, 2015, 64(1): 1-65.

[8] 孙琼如. 中国出生人口性别比: 三十年研究回顾与述评[J]. 人口与发展, 2013, 19(5): 95-109.

[9] 王钦池. 出生人口性别比周期性波动研究——兼论中国出生人口性别比的变化趋势[J]. 人口学刊, 2012(3): 3-11.

[10] Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2011[J]. MMWR Surveill Summ, 2014, 63(10): 1-28.

[11] Maalouf WE, Mincheva MN, Campbell BK, et al. Effects of assisted reproductive technologies on human sex ratio at birth[J]. Fertil Steril, 2014, 101(5): 1321-5.

[12] James WH. Hypotheses on the stability and variation of human sex ratios at birth[J]. J Theor Biol, 2012, 310(310): 183-6.

表6 影响ART中新生儿性别比的单因素和多因素Logistic回归分析

Tab.6 Univariate and multivariate logistic regression analysis of factors affecting SRB

Variables	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	*P*	OR	95% CI	*P*
Female age(≥35 *vs*.<35)	0.836	0.731-0.955	0.008	0.882	0.729-1.067	0.195
Male age(≥35 *vs*.<35)	0.911	0.818-1.014	0.088	0.994	0.853-1.159	0.941
Insemination	1.151	1.027-1.289	0.016	1.119	0.995-1.258	0.061
Type of embryo (Thawed vs. Fresh)	1.017	0.911-1.135	0.767			
Stage of embryo at the time of transfer (Blastocyst *vs*. Cleavage-stage)	0.997	0.869-1.144	0.965			
Number of infants delivered (Twin vs.Singleton pregnancy)	1.014	0.913-1.127	0.794			
Previous ART abortion (2 *vs*. 1 *vs*. 0)	1.056	0.845-1.321	0.630			
ART delivery (2 *vs*. 1)	1.000	0.612-1.633	1.000			
Cause of infertility (male)	0.906	0.815-1.008	0.069	0.880	0.466-1.661	0.693
Cause of infertility (female)	0.903	0.813-1.004	0.059	0.998	0.529-1.882	0.994

[13] Bahadur G, Ling KL, Priya S, et al. Sex ratio and maternal age effect in nulliparous women receiving donor insemination[J]. Fertil Steril, 2001, 75(1): 219-20.

[14] 王 丽, 许立红, 张浩波, 等. 通过辅助生殖技术出生的后代性别比例分析[J]. 山东医药, 2005, 45(24): 57-8.

[15] Rueness J, Vatten L, Eskild A. The human sex ratio: effects of maternal age[J]. Hum Reprod, 2012, 27(1): 283-7.

[16] Ghazzawi IM, Sarraf M, Alhasani S. Children born after ICSI: Are we altering sex ratio?[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2000, 70, Supplement 2 (Suppl 2): B66.

[17] Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999)[J]. Hum Reprod, 2002, 17(3): 671-94.

[18] Scott J, Ryan JP. Sex ratio of infants born following blastocyst culture[J]. Hum Reprod, 2006, 21(1): i16.

[19] Hentemann MA, Briskemyr S, Bertheussen K. Blastocyst transfer and gender: IVF versus ICSI[J]. J Assist Reprod Genet, 2009, 26 (8): 433-6.

[20] Luke B, Brown MB, Grainger DA, et al. The sex ratio of singleton offspring in assisted-conception pregnancies[J]. Fertil Steril, 2009, 92(5): 1579-85.

[21] Fu L, Mao X, Chen S, et al. Analysis of microdeletions of azoospermia factor genes on Y chromosome in infertile males[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2015, 32(1): 85-8.

[22] Ménézo YJ. Paternal and maternal factors in preimplantation embryogenesis: interaction with the biochemical environment[J]. Reprod Biomed Online, 2006, 12(5): 616-21.

[23] Setti AS, Figueira RC, Braga DP, et al. Gender incidence of intracytoplasmic morphologically selected sperm injection-derived embryos: a prospective randomized study [J]. Reprod Biomed Online, 2012, 24(4): 420-3.

[24] Ericsson RJ, Langevin CN, Nishino M. Isolation of fractions rich in human Y sperm[J]. Nature, 1973, 246(5433): 421-4.

[25] Claassens OE, Oosthuizen CJ, Brusnicky J, et al. Fluorescent in situ hybridization evaluation of human Y-bearing spermatozoa separated by albumin density gradients [J]. Fertil Steril, 1995, 63(2): 417-8.

[26] Dineen T, Nolan A, Harrington J, et al. Fluorescence in situ hybridization studies on the sex chromosome constitution of human sperm [J]. Arch Androl, 1998, 39(3): 217-22.

[27] Tarín JJ, García-Pérez MA, Hermenegildo C, et al. Changes in sex ratio from fertilization to birth in assisted-reproductive-treatment cycles[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12(7): 56.

[28] Milki AA, Jun SH, Hinckley MD, et al. Comparison of the sex ratio with blastocyst transfer and cleavage stage transfer [J]. J Assist Reprod Genet, 2003, 20(8): 323-6.

[29] Chang HJ, Lee JR, Jee BC, et al. Impact of blastocyst transfer on offspring sex ratio and the monozygotic twinning rate: a systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2009, 91(6): 2381-90.

[30] Lin PY, Huang FJ, Kung FT, et al. Comparison of the offspring sex ratio between cleavage stage embryo transfer and blastocyst transfer [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2010, 49(1): 35-9.

[31] Weston G, Osianlis T, Catt J, et al. Blastocyst transfer does not cause a sex-ratio imbalance[J]. Fertil Steril, 2009, 92(8): 1302-5.

[32] Csokmay JM, Hill MJ, Cioppettini FV, et al. Live birth sex ratios are not influenced by blastocyst-stage embryo transfer [J]. Fertil Steril, 2009, 92(6): 913-7.

[33] Lin PY, Huang FJ, Kung FT, et al. Comparison of the offspring sex ratio between fresh and vitrification-thawed blastocyst transfer[J]. Fertil Steril, 2009, 92(5): 1764-6.

[34] Wikland M, Hardarson T, Hillensjö T, et al. Obstetric outcomes after transfer of vitrified blastocysts [J]. Hum Reprod, 2010, 25(7): 1699-707.

(编辑:孙昌朋)